Волосатоклеточный лейкоз

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: C91.4 · Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Региональная общественная организация «Общество онкогематологов»

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — редкое хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, обычно с поражением костного мозга и селезёнки. Рекомендация описывает подтверждение диагноза, критерии начала лечения, схемы терапии впервые выявленного и рецидивирующего ВКЛ, а также ведение инфекционных и цитопенических осложнений.

Главное

- ВКЛ следует подозревать при одной или нескольких цитопениях, лимфоцитозе, моноцитопении, спленомегалии или частых инфекционно-воспалительных эпизодах.
- В крови пациентов с ВКЛ характерные «волосатые»/«ворсинчатые» лимфоциты обнаруживают в 95% случаев, но их количество может быть различным.
- Диагноз подтверждают совокупностью данных: более 5% «волосатых» лимфоцитов в крови и/или костном мозге, типичным В-клеточным иммунофенотипом, характерной инфильтрацией костного мозга и выявлением мутации BRAFV600E.
- При отсутствии цитопении или значимой спленомегалии, не нарастающей цитопении лёгкой степени, отсутствии инфекций и симптомов специфическое лечение не начинают, если возможен контроль не реже одного раза в 2 месяца (УУР С, УДД 5).
- Основные показания к лечению: наличие значимой или усугубляющейся цитопении — гемоглобин < 110 г/л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$/л, нейтрофилы $< 2{,}0 \times 10^9$/л, — инфекционные осложнения, симптомная или нарастающая спленомегалия (УУР С, УДД 5).
- Главная угроза при ВКЛ — инфекция на фоне нейтропении. Любую гипертермию, не объясняемую пирогенной реакцией на интерферон, расценивают как инфекционное осложнение и требуют немедленной системной противомикробной терапии.
- После завершения лечения требуется пожизненное наблюдение гематолога; общий анализ крови контролируют не реже 2 раз в год, размер селезёнки — не реже 1 раза в год (УУР С, УДД 5).

Диагностика

1. Собрать жалобы и анамнез, включая сведения о слабости, одышке, кровоточивости, инфекциях, тяжести в левом подреберье, семейных заболеваниях крови; оценить общее состояние по ECOG (УУР С, УДД 5).
2. Провести осмотр, аускультацию и пальпацию: оценить кожу, полость рта и миндалины, все доступные периферические лимфоузлы, печень и селезёнку, а также определить ECOG (УУР С, УДД 5).
3. Выполнить развёрнутый общий анализ крови с исследованием мазка: оценить цитопении, лимфоцитоз, моноцитопению и наличие «ворсинчатых» лимфоидных клеток (УУР С, УДД 5).
4. Получить костный мозг для миелограммы; при необходимости дополнить обследование трепанобиопсией для оценки лимфоидной инфильтрации, фиброза, резервов кроветворения и дифференциальной диагностики с аплазией кроветворения (УУР С, УДД 5).
5. Провести проточную цитофлуориметрию крови или костного мозга с широкой панелью маркеров. Типичны сильная экспрессия CD19, CD20 и CD22, экспрессия CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123 и отсутствие CD5, CD10, CD23; иммунофенотипирование обязательно для верификации диагноза (УУР С, УДД 3).
6. Исследовать мутацию BRAFV600E в лимфоцитах крови или костного мозга; она выявляется более чем в 95% случаев и помогает отличить классический ВКЛ от других В-клеточных заболеваний и вариантной формы (УУР С, УДД 4).
7. Для уточнения диагноза при неоднозначных данных используют иммуногистохимическое исследование костного мозга; определение активности TRAP выполняют как дополнительный метод подтверждения диагноза (УУР С, УДД 5).

8. При подозрении на экстрамедуллярный очаг выполняют его биопсию с морфологическим, иммунофенотипическим или иммуногистохимическим исследованием и, при возможности, определяют мутацию V600 BRAF (УУР С, УДД 5).

Лечение

- При показаниях к терапии и нейтропении первым этапом применяют интерферон альфа-2b или пэгинтерферон альфа-2a. Интерферон альфа-2b обычно назначают на 12–16 недель в дозе 2 млн МЕ/м², то есть 3 млн МЕ за введение, подкожно 3 раза в неделю; пэгинтерферон альфа-2a — 90–135 мкг подкожно 1 раз в неделю (УУР С, УДД 4).
- При выраженной нейтропении или активной инфекции до применения аналога пуринов может использоваться вемурафениб 240–960 мг/сут до восстановления нейтрофилов выше 1,5×10⁹/л; обычно применяют 240–480 мг/сут в течение 12–16 недель (УУР С, УДД 4).
- Основной этап лечения впервые выявленного ВКЛ — один короткий курс кладрибина: 0,1 мг/кг/сут 7 дней или 0,14 мг/кг/сут 5 дней; предпочтительно ежедневное подкожное введение (УУР А, УДД 2). Ко-тримоксазол и ацикловир применяют по показаниям; при нейтропении их применение обязательно до восстановления уровня нейтрофилов >1,0×10⁹/л.
- Спленэктомию применяют при симптомной тромбоцитопении, неэффективности или непереносимости лекарственной терапии, инфаркте или разрыве селезёнки, а также при селезёнке более 10 см ниже рёберной дуги и незначительной инфильтрации костного мозга (УУР С, УДД 5).
- При позднем рецидиве, когда ремиссия длилась более 5 лет, повторяют лечение, аналогичное первичному. При раннем рецидиве менее чем через 5 лет используют комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом; монотерапия кладрибином при таком рецидиве малоэффективна (УУР В, УДД 3).
- Если через 6–12 месяцев после кладрибина не достигнута полная ремиссия, повторяют кладрибин в прежнем режиме и добавляют ритуксимаб 375 мг/м², всего 6 введений с интервалом 28 дней (УУР В, УДД 3).
- При рефрактерном ВКЛ с мутацией BRAFV600E возможен вемурафениб 480 мг/сут не менее 2 месяцев до ремиссии; для усиления эффекта добавляют ритуксимаб 375 мг/м² до 8 введений. Другой вариант — кладрибин с ритуксимабом или схема RB: ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й и 15-й дни плюс бендамустин 70–90 мг/м² в 1–2-й дни, до 6 циклов с интервалом 4 недели.
- При подозрении на инфекционный процесс немедленно начинают системную противомикробную терапию. При температуре ≥38,0 °C, сохраняющейся 2 часа, или при очаге инфекции первой линией внутривенно применяют пиперациллин+[тазобактам] 4,5 г 3 раза в сутки или цефоперазон+[сульбактам] 4 г 2 раза в сутки; возможны цефепим 2 г 2 раза или цефтазидим 2 г 3 раза в сутки в клиниках с низкой частотой БЛРС.

Когда направить и как наблюдать

- При подозрении на ВКЛ пациента направляют к врачу-гематологу в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи или гематологическое отделение; при невозможности выполнить диагностику на месте — в специализированную медицинскую организацию.
- Плановая госпитализация нужна для лечения, требующего круглосуточного наблюдения из-за тяжести заболевания, осложнений или риска осложнений терапии, а также для биопсий и других инвазивных исследований, которые нельзя выполнить амбулаторно.
- Экстренно госпитализируют при тяжёлой инфекции, гипертермии с интоксикацией или септическими признаками, дыхательной недостаточности, симптомной глубокой анемии, выраженном геморрагическом синдроме, нейтропении с инфекцией, разрыве или угрозе разрыва селезёнки, а также при лихорадочном миелотоксическом агранулоцитозе или тяжёлой инфузионной реакции.
- Амбулаторное лечение инфекции в период нейтропении допустимо, если ожидаемая нейтропения длится не более 5–10 дней, температура ниже 39 °C является единственным симптомом, нет значимых изменений в лёгких, гипотензии, дыхательной недостаточности, нарушения сознания, кровотечения и декомпенсации хронических заболеваний; при ухудшении состояния нужна экстренная госпитализация.

Частые вопросы

Какие показатели являются показанием к началу лечения ВКЛ?

Лечение начинают при гемоглобине <110 г/л, тромбоцитах <100×10⁹/л, нейтрофилах <2,0×10⁹/л, инфекционных осложнениях или симптомной/нарастающей спленомегалии. При не нарастающей лёгкой цитопении без симптомов и инфекций возможно наблюдение.

Как подтверждают диагноз волосатоклеточного лейкоза?

Нужны исследование крови и костного мозга, проточная цитофлуориметрия с типичным фенотипом, морфологическая оценка костного мозга и поиск мутации BRAFV600E. В качестве дополнительных методов используют иммуногистохимическое исследование и TRAP.

Какой препарат является основой первой линии?

Основной препарат — кладрибин: 0,1 мг/кг/сут 7 дней или 0,14 мг/кг/сут 5 дней. При нейтропении перед ним обычно проводят курс интерферона, а при глубокой нейтропении или активной инфекции возможен предварительный вемурафениб.

Как поступать при лихорадке у пациента с ВКЛ?

Температуру ≥38,0 °C, сохраняющуюся 2 часа, или любой очаг инфекции рассматривают как показание к немедленной системной антибактериальной терапии. Лихорадка при ВКЛ обычно не является проявлением опухолевой интоксикации.

Когда можно считать лечение эффективным и когда оценивать ремиссию?

На фоне интерферона или вемурафениба эффективность оценивают не реже одного раза в месяц, но интерферон оценивают не ранее 8-й недели. После завершения запланированной терапии результат оценивают через 6–12 месяцев.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/130-volosatokletochnyj-lejkoz. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/130_2